

# Las estatinas como antioxidantes

N. de las Heras, D. Sanz-Rosa, M. Miana, B. Martín, V. Cachofeiro y V. Lahera

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

---

La producción local exagerada de especies reactivas de oxígeno, especialmente de aniones superóxido, es un mecanismo importante que subyace al desarrollo aterosclerótico. Como consecuencia de este incremento del estrés oxidativo, la posibilidad de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumenta y éstas, a su vez, son capaces de estimular las enzimas implicadas en la producción de radicales libres, creándose un círculo vicioso. Numerosos estudios realizados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, han demostrado la eficacia de estos fármacos para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Este efecto beneficioso no sólo es debido a sus efectos reductores en la síntesis del colesterol, sino también a acciones pleiotrópicas, entre las que podemos mencionar su efecto antioxidante. Las estatinas inhiben la producción de aniones superóxido por los macrófagos y células endoteliales, además de actuar sobre las enzimas y los agentes de la regulación redox. Así, las estatinas podrían disminuir la expresión y la actividad de la NAD(P)H oxidasa, reducir las ubiquinonas, enzimas implicadas en el transporte mitocondrial de electrones, aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes y la óxido nítrico sintasa. Por ello, los efectos antioxidantes de las estatinas podrían contribuir a su eficacia clínica en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, así como en otras situaciones asociadas a un incremento en el estrés oxidativo.

*Palabras clave:*

Estrés oxidativo. Especies reactivas de oxígeno. Estatinas. Aterosclerosis.

---

---

Correspondencia: N. de las Heras.  
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.  
Ciudad Universitaria, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: nataliaheras@med.ucm.es

## STATINS AS ANTI-OXIDANTS

Excessive local production of reactive oxygen species, especially superoxide anions, is an important mechanism underlying the development of atherosclerosis. As a consequence of this increase in oxidative stress, the possibility of low-density lipoprotein (LDL) oxidation increases, and LDL in turn are able to stimulate the enzymes involved in the production of free radicals, creating a vicious circle. Numerous studies performed with HMG-CoA reductase inhibitors, or statins, have demonstrated the efficacy of these drugs in reducing cardiovascular morbidity and mortality. This beneficial effect is due not only to their ability to reduce cholesterol synthesis but also to their pleiotropic effects, among which is their anti-oxidant effect. Statins inhibit superoxide anion production by macrophages and endothelial cells, in addition to acting on enzymes and redox regulation agents. Thus, statins could decrease the expression and activity of NAD(P)H-oxidase, reduce ubiquinones, the enzymes involved in mitochondrial electron transport, and increase the activity of anti-oxidant enzymes and nitric oxide synthase. Therefore, the anti-oxidant effects of statins could contribute to their clinical efficacy on treatment of cardiovascular diseases, as well as that of other processes associated with an increase in oxidative stress.

*Key words:*

Oxidative stress. Reactive oxygen species. Statins. Atherosclerosis.

---

## Estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno

El estrés oxidativo se produce como consecuencia de la alteración del equilibrio entre agentes con actividad oxidante y agentes antioxidantes; este desequilibrio puede ser debido a un aumento de la

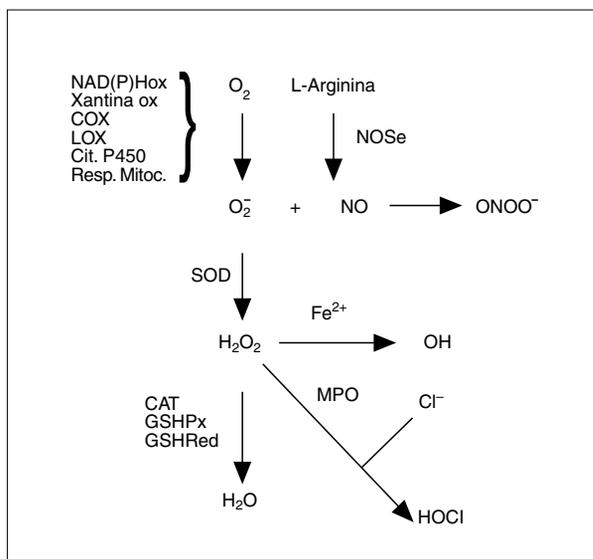


Figura 1. Formación de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y cloro. NAD(P)Hox: dinucleótido de adenina nicotinamida fosforilado reducido; COX: ciclooxigenasa; LOX: lipooxigenasa; SOD: superóxido dismutasa; MPO: mieloperoxidasa; NOSe: óxido nítrico sintasa endotelial; CAT: catalasa; GSHPx: glutatión peroxidasa; GSHRed: glutatión reductasa.

producción de especies oxidantes, a una deficiencia de agentes antioxidantes o a una conjunción de ambas circunstancias. El estrés oxidativo inducido por las llamadas especies reactivas de oxígeno (ERO) desempeña un papel principal en la fisiopatología de diversos procesos, como la aterosclerosis, la hipertensión, la diabetes o las enfermedades neurodegenerativas<sup>1-4</sup>. Las ERO son radicales libres, iones o moléculas que proceden de modifica-

ciones del oxígeno molecular y/o algunas de sus combinaciones. Asimismo, hay especies reactivas derivadas del nitrógeno, el cloro, los lípidos, etc., que pueden ser radicales libres, iones o moléculas y que se producen como consecuencia de la combinación de los ERO con estos elementos y componentes (fig. 1).

El oxígeno es necesario para mantener las funciones vitales, ya que la energía necesaria para el metabolismo celular se obtiene con la respiración. Sin embargo, el oxígeno es un elemento muy reactivo, capaz de alterar las macromoléculas biológicas a través de su reducción incompleta. Esta molécula tiene dos electrones desaparejados en los orbitales moleculares más externos, es bastante estable químicamente, pero puede ser reducido por cuatro transferencias sucesivas de un electrón. A este proceso se le denomina reducción univalente del oxígeno. Las principales formas de las ERO son las siguientes: anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), oxígeno singlete ( $^1O_2$ ), óxido nítrico (NO) y anión peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) (tabla 1).

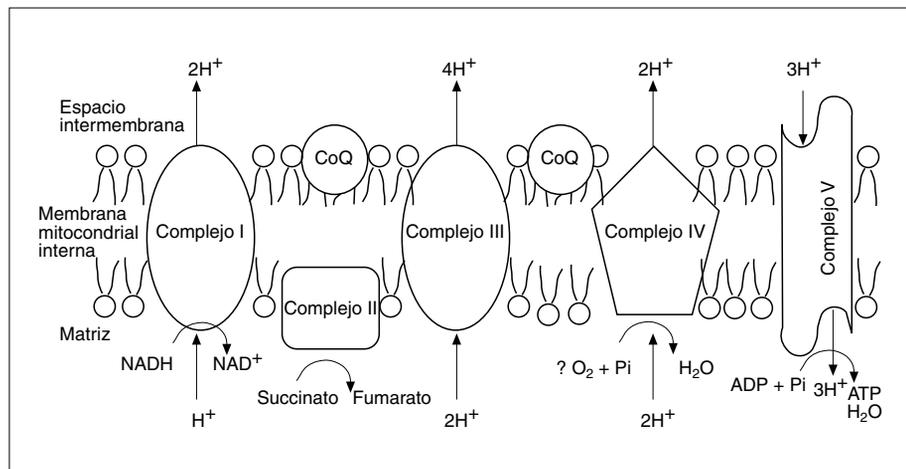
La cadena de transporte electrónico mitocondrial es la principal fuente de ERO y está formada por una serie de enzimas cuyas actividades se acoplan para oxidar los componentes principales de las macromoléculas biológicas (hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos), generando ATP en un proceso conocido como fosforilación oxidativa. El aceptor final de electrones es el oxígeno, que es reducido a agua durante el proceso (fig. 2).

Las principales enzimas productoras de ERO son la xantina oxidasa (XO) y la NAD(P)H oxidasa. La XO es una enzima citosólica que genera  $\cdot O_2^-$  y  $H_2O_2$  durante la oxidación de hipoxantina a xanti-

Tabla 1. Principales especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en los sistemas biológicos

Especies reactivas	Fórmula	Acciones
<b>Radicales libres</b>		
Radical superóxido	$\cdot O_2^-$	Inactiva al NO, altera la transcripción génica y proteínica, acción proinflamatoria, daño endotelial, aumento de permeabilidad capilar
Radical hidroxilo	$\cdot OH$	Es la ERO más reactiva y dañina Peroxidación lipídica y nitración de ciertos aminoácidos
Óxido nítrico o monóxido de nitrógeno	$\cdot NO$	Vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibe la proliferación del músculo liso vascular y la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio
<b>Especies no radicales</b>		
Oxígeno singlete	$^1O_2$	Implicado en la peroxidación lipídica Papel bactericida en la respuesta inflamatoria
Peróxido de hidrógeno	$H_2O_2$	Inactiva algunas enzimas e interacciona con cationes metálicos ( $Fe^{+2}$ ) para generar el radical más destructor, el radical hidroxilo
Peroxinitrito	$ONOO^-$	Reacción del NO con $\cdot O_2^-$ . Implicado en la peroxidación lipídica, activación de metaloproteasas, activación y amplificación de procesos proinflamatorios, entre otros.

Figura 2. Diagrama de la cadena de transporte electrónico en el que se indica la transferencia electrónica y el bombeo de protones. Los electrones se transfieren entre los complejos I y III mediante el CoQ, soluble en membranas, y entre los complejos III y IV mediante la proteína periférica de membrana citocromo C. El complejo II transfiere electrones del succinato a la CoQ.



na producida durante el metabolismo de las purinas. En condiciones normales actúa como deshidrogenasa, pero en situaciones de hipoxia pasa a XO y emplea oxígeno molecular como aceptor de electrones<sup>5</sup>, produciendo xantina,  $\cdot\text{O}_2^-$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ . La NAD(P)H oxidasa es una enzima descubierta inicialmente en células fagocíticas (neutrófilos, eosinófilos y monocitos/macrófagos) que cataliza la reacción de transferencia de un  $e^-$  desde el cofactor NAD(P)H hasta el oxígeno para generar  $\text{O}_2^-$ . En los últimos años se ha descubierto que esta enzima también está presente en diversos tipos celulares, como el endotelio, las plaquetas, las CMLV, los fibroblastos, los cardiomiocitos, las células mesangiales y el cuerpo carotídeo<sup>6-8</sup>. La NAD(P)H oxidasa vascular utiliza como sustrato tanto el NADH como el NAD(P)H, a diferencia de la fagocítica, que sólo utiliza el cofactor fosforilado. Se encuentra activada de forma constitutiva, al contrario que la fagocítica, que se activa al desencadenarse la explosión respiratoria. La NAD(P)H oxidasa presente en las células endoteliales está formada por distintas subunidades, como p22phox, gp91phox, p67phox y p47phox<sup>9</sup>. En concreto, la subunidad p22phox es importante, ya que sin su participación la actividad de la NAD(P)H oxidasa estaría anulada. En condiciones fisiopatológicas, como la arteriosclerosis o la hipertensión, se produce un aumento de la expresión de NAD(P)H oxidasa inducido por factores hemodinámicos y humorales. Entre éstos cabe destacar la angiotensina II<sup>10</sup>, la aldosterona<sup>11</sup>, algunas citocinas como el TNF- $\alpha$  y el INF- $\gamma$ <sup>12,13</sup>, la glucosa<sup>14</sup> y otros factores como las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Las células del organismo están constantemente expuestas a las especies reactivas que inducen una

serie de daños celulares y moleculares. El organismo dispone de mecanismos de defensa antioxidante que actúan evitando la formación de ERO, neutralizándolos o facilitando la reparación del daño inducido. Estos antioxidantes pueden ser enzimáticos o no enzimáticos<sup>15</sup>. Entre los antioxidantes enzimáticos cabe destacar la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa. La SOD constituye la primera línea de defensa enzimática frente a la producción de aniones superóxido intracelulares y la mayor actividad se encuentra en el hígado, seguida del riñón, el cerebro, la glándula adrenal y el corazón. La GPx cataliza la reducción del  $\text{H}_2\text{O}_2$  y los hidroperóxidos orgánicos a  $\text{H}_2\text{O}$  y alcohol, respectivamente, usando glutatión reducido (GSH) como donante de electrones y su actividad es alta en el hígado y los eritrocitos. La catalasa cataliza la descomposición de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ . Se localiza principalmente en los peroxisomas y su distribución tisular es similar a la de SOD. En el grupo de antioxidantes no enzimáticos hay que destacar el glutatión (GSH), la vitamina E, la vitamina C, los carotenoides y los flavonoides, aunque también cabe incluir en este grupo a la albúmina, la ceruloplasmina y la ferritina. El GSH está formado por tres aminoácidos: glutámico, cisteína y glicina. El grupo tiol de la cisteína le confiere capacidad para intervenir en reacciones redox. Es el principal antioxidante celular y reacciona directamente con los radicales libres, o bien por medio de la GPx. Su concentración es muy elevada en el hígado y es éste el órgano más importante que participa en la regulación del metabolismo redox. La vitamina E pertenece a una familia de compuestos fenólicos altamente lipofílicos, por lo que tienden a concentrarse en las membranas biológicas y en las

lipoproteínas plasmáticas, especialmente en la membrana mitocondrial interna, y desempeñan un papel fundamental en la protección frente a peroxidación lipídica de las membranas celulares. Se encuentra en el hígado, el corazón, el pulmón y el tejido adiposo, especialmente en el tejido adiposo pardo. A diferencia de la vitamina E, la vitamina C o ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble presente en el citoplasma de las células y en el fluido extracelular. Aunque puede interactuar directamente con los radicales  $\cdot\text{O}_2^-$  y  $\cdot\text{OH}$ , parece que su principal función es participar en el reciclaje de la vitamina E. En determinadas condiciones puede actuar como prooxidante *in vitro*. Los carotenoides son colorantes naturales (tomate, zanahoria) capaces de neutralizar al  $^1\text{O}_2$  y de inhibir la peroxidación lipídica. Los flavonoides son un grupo de antioxidantes polifenólicos presentes en frutas, verduras y bebidas, como el vino, que son capaces de reaccionar con radicales peróxidos,  $\cdot\text{O}_2^-$  y  $\cdot\text{OH}$  para a su neutralización.

### Participación del proceso oxidativo en el desarrollo aterosclerótico y en la enfermedad vascular

En los últimos años se ha enfatizado el papel del estrés oxidativo en el desarrollo y el mantenimiento de la aterosclerosis. La aterosclerosis es un proceso complejo y multifactorial que se caracteriza por la acumulación de LDL en la subíntima, la infiltración de células mononucleadas (monocito/macrófagos), la proliferación de CMLV, el depósito de matriz extracelular y la presencia de un proceso inflamatorio crónico<sup>16,17</sup>. Las alteraciones del balance entre agentes oxidantes y agentes antioxidantes se asocia con una producción incontrolada de ERO, principalmente de anión superóxido<sup>18</sup>. La hipercolesterolemia está asociada a un aumento en la producción de aniones superóxido a través del complejo enzimático NADH/NAD(P)H oxidasa vascular<sup>19</sup>. En etapas tempranas del desarrollo aterosclerótico, este aumento procede principalmente del endotelio, pero en etapas más avanzadas la producción de ERO procede sobre todo de las células musculares lisas y de los macrófagos<sup>18</sup>. Como consecuencia del aumento de la actividad se produce una rápida oxidación del NO, que conduce a la reducción de su disponibilidad. Un aumento del estrés oxidativo, consecuencia de la estimulación de las enzimas que median su formación o de la activación de células inflamatorias de la pared vascular, se ha observado en la hipercolesterolemia, tanto clínica como experimental<sup>20,21</sup>. El posible papel de un aumento del estrés oxidativo en la disfunción

endotelial se confirma con la observación de que la infusión de vitamina C actúa como inactivador del  $\cdot\text{O}_2^-$ , y mejora la relajación dependiente de endotelio en pacientes con enfermedad coronaria<sup>22</sup>. Este efecto parece ser debido, en parte, a la prevención de la rápida degradación del NO por los radicales de oxígeno<sup>23</sup>. Además, tanto los aniones superóxido como el propio ONOO<sup>-</sup> pueden iniciar la oxidación de las LDL, una vez que éstas han quedado atrapadas en el espacio subendotelial<sup>24</sup>. Numerosos estudios han demostrado que las LDL oxidadas son uno de los factores principales para el desarrollo del proceso aterogénico. La concentración elevada de LDL oxidadas está bien establecida en pacientes hipercolesterolémicos<sup>25</sup>, diabéticos<sup>26</sup> y con cardiopatías<sup>27</sup>. Avalan estos hechos *in vivo* la presencia de LDL oxidadas en placas ateroscleróticas humanas<sup>28</sup>, así como la mayor cantidad de anticuerpos anti-LDL oxidadas en la sangre de pacientes con aterosclerosis<sup>29</sup>. Las LDL oxidadas presentan múltiples efectos en la pared vascular que aceleran el proceso hacia la lesión aterotrombótica avanzada, ya que son citotóxicas, facilitan la creación de un estado procoagulante a través de la inducción de la expresión de factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) e inhiben la producción de NO<sup>30-34</sup>. La modificación de las LDL acumuladas en el espacio subendotelial no sólo será activada por la oxidación a través de las ERO, sino también por la acción de otras enzimas presentes en la pared arterial arteriosclerótica, como las fosfolipasas y las mieloperoxidadas, o por procesos como la glucosilación en el caso de la diabetes<sup>35</sup>.

El aumento de la formación de radicales libres oxidantes, inducido por la acumulación de formas lipídicas degradadas presentes en las propias LDL oxidadas no sólo facilita la lesión estructural de diversos constituyentes celulares, sino que modifica la actividad transcripcional de diversos factores, como el NF- $\kappa$ B o AP-1, asociados al proceso inflamatorio. La activación del NF- $\kappa$ B parece ser clave en el desarrollo de las complicaciones de la lesión aterosclerótica y, en general, en la aparición de episodios cardiovasculares (fig. 3). Numerosos estímulos activan el NF- $\kappa$ B, entre ellos, el estrés oxidativo, el estrés mecánico, las proteínas de activación de membrana, etc. El NF- $\kappa$ B promueve la expresión de un gran número de genes implicados en el desarrollo de las placas ateroscleróticas humanas, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP), el PAI-1, las moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina-E) y las citocinas (IL-1, IL-2 e IL-6), que participan de manera activa en la progresión y las complicaciones de

la aterosclerosis (fig. 4). De esta forma, el estrés oxidativo y las LDL oxidadas se pueden considerar un nexo entre la formación del depósito lipídico ateromatoso y la inducción de la lesión inflamatoria que facilita el desarrollo de la placa<sup>36</sup>.

### Mecanismos antioxidantes de las estatinas

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas se desarrollaron inicialmente como fármacos para reducir las concentraciones de colesterol total y de colesterol unido a LDL (cLDL). Sin embargo, numerosas evidencias indican que las estatinas mejoran la función endotelial, disminuyen el proceso inflamatorio, aumentan la estabilidad de la placa de ateroma y reducen el riesgo trombótico<sup>37</sup>. Todas estas acciones de las estatinas tienen lugar a través de mecanismos no dependientes exclusivamente de una reducción de los valores plasmáticos de colesterol, o acciones pleiotrópicas, si bien este descenso parece desempeñar un importante papel en estos efectos.

Actualmente hay diversas evidencias que indican que las estatinas tienen la capacidad de reducir el estrés oxidativo y, por tanto, pueden ser consideradas, en cierta medida, como antioxidantes (fig. 5). En experimentos con células endoteliales humanas se ha observado que el tratamiento con estatinas puede inhibir la expresión de la NAD(P)H oxidasa inducida por las LDL oxidadas y la formación de aniones superóxido<sup>38</sup>. Asimismo, en experimentos *in vivo*<sup>39</sup> e *in vitro* con CMLVs de rata<sup>40</sup> y células derivadas de monocitos TPH-1<sup>41</sup> se observa que las estatinas inhiben la formación de aniones superóxido por la NAD(P)H oxidasa inducida por la angiotensina II.

Aunque no se conoce el mecanismo intrínseco, se ha propuesto que las estatinas podrían reducir las ubiquinonas, que están implicadas en el transporte mitocondrial de electrones y, por tanto, en la producción de ERO a través de esta vía. En estudios *in vitro* se ha sugerido que el efecto antioxidante de las estatinas podría estar mediado por la inhibición de la vía del ácido mevalónico<sup>42</sup>, ya que cuando se añade mevalonato, farnesil-farnesiol y geranil-geraniol a la preparación de células en cultivo, se previene la reducción de los valores de ARNm de p22phox (subunidad de la NAD(P)H oxidasa) producida por diferentes estatinas<sup>43</sup>. Esto sugiere que los derivados isoprenilados del mevalonato estarían participando en la acción antioxidante de las estatinas. Asimismo, otros autores han propuesto que el efecto antioxidante de las estatinas parece estar mediado por la capacidad que tienen para bloquear la translocación de proteínas Rho-

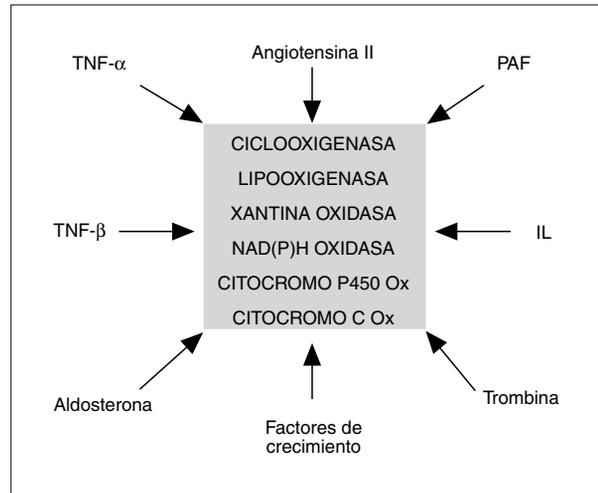


Figura 3. Factores que estimulan la expresión de las principales enzimas productoras de ERO. TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; IL: interleucinas; PAF: factor activador de plaquetas.

GTPasas (Rac-1) del citosol a la membrana, donde forman parte del complejo enzimático. La translocación de estas proteínas a la membrana depende de un proceso de isoprenilación y diversos estudios han mostrado que esta translocación es inhibida por estatinas, mediante la inhibición de la isoprenilación<sup>44-45</sup>. Maack et al<sup>46</sup> demostraron un incremento en el estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia cardíaca, como demuestra el aumento de la peroxidación lipídica, de la translocación de las proteínas Rac-1 del citosol a la membrana y de la

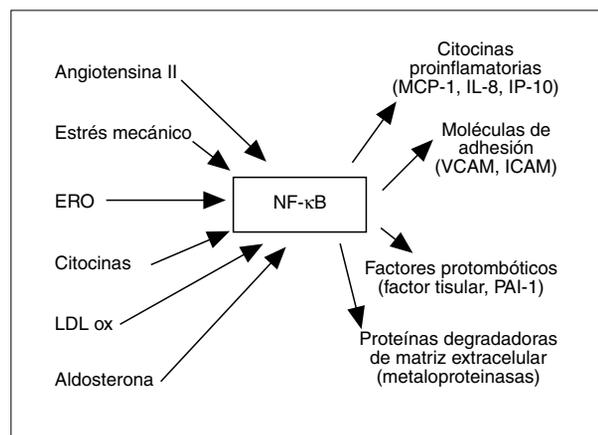


Figura 4. Activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) por diversos estímulos y expresión de genes implicados en el desarrollo y las complicaciones de la aterosclerosis.

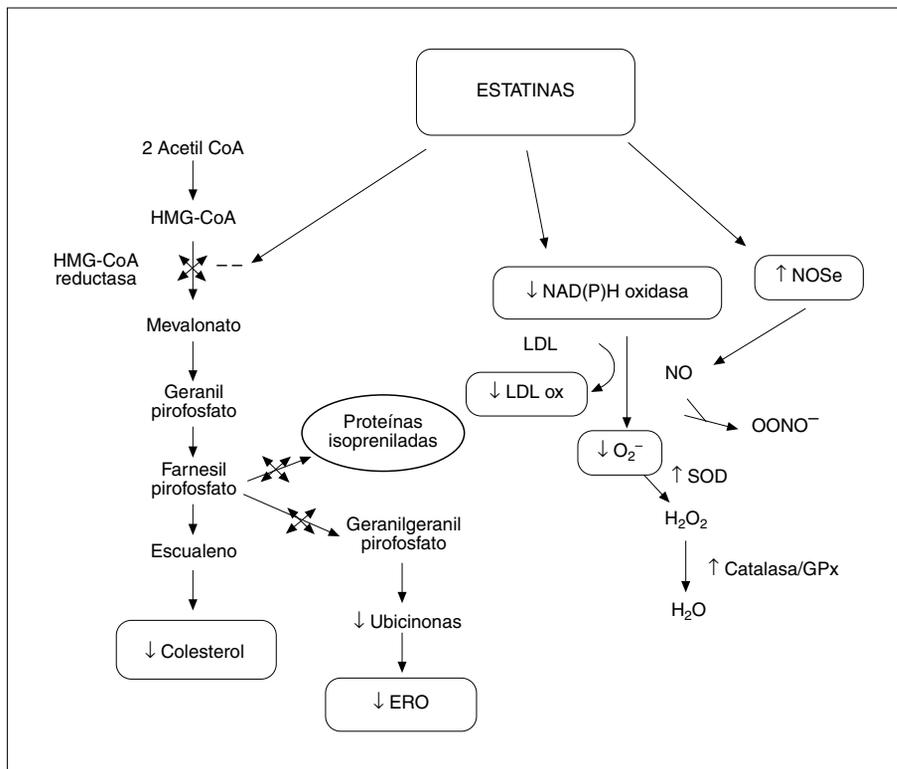


Figura 5. Principales efectos antioxidantes de las estatinas. Inhibición de la expresión de la NAD(P)H oxidasa: disminución de la formación de aniones superóxido ( $O_2^-$ ). Aumento en la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe): aumento en la disponibilidad de NO. Bloqueo de la HMG-CoA reductasa: disminución en la síntesis de colesterol. Reducción de las ubiquinonas implicadas en el transporte mitocondrial de electrones: disminución en la producción de ERO.

expresión de la subunidad p47phox de la NAD(P)H oxidasa vascular. En estos estudios, tanto la atorvastatina como la pravastatina disminuyeron la actividad de la proteína Rac1-GTPasa en un 68 y un 66%, respectivamente, y redujeron de manera significativa la actividad de la NAD(P)H oxidasa estimulada por angiotensina II. También se han demostrado efectos directos de las estatinas sobre otras subunidades de la NAD(P)H oxidasa, como la nox1, la p22phox y la gp91phox<sup>44,39,38</sup>.

Además del efecto sobre la inhibición de la formación de agentes oxidantes, las estatinas podrían aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes. Jeon et al<sup>47</sup> observaron un aumento del 31% en la actividad de la catalasa en conejos hipercolesterolémicos tratados con lovastatina. Asimismo, la atorvastatina aumentó tanto la expresión como la actividad de esta enzima en CMLV de aorta de rata<sup>44</sup>, así como en aorta de ratas tratadas con esta estatina. En un modelo experimental de hipertrofia cardíaca, el tratamiento con simvastatina aumentó la actividad de la catalasa y de la glutatión peroxidasa<sup>48</sup> sin modificar la actividad de la SOD. Aunque no hay demasiados estudios, varias estatinas han demostrado la capacidad para aumentar los valores celulares y tisulares de enzimas antioxidantes, como la cata-

lasa y la glutatión peroxidasa, ambas asociadas al consumo de  $H_2O_2$ .

Los valores constitutivos de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) están disminuidos en los pacientes con diversos factores de riesgo cardiovascular, lo que contribuye a la disfunción endotelial, estadio inicial en el desarrollo aterosclerótico<sup>49-51</sup>. Estudios realizados en pacientes y en modelos animales tratados con estatinas han mostrado un aumento significativo en la expresión de la NOSe, debido a que ejercen un efecto importante en la modulación de la NOS. En este sentido, el tratamiento con estatinas en un modelo experimental aumentó la expresión y la actividad de la NOSe vascular, sin modificaciones en los valores de cLDL<sup>52</sup>. Otros estudios han demostrado que la presencia de atorvastatina y otras estatinas en el medio de cultivo de células del endotelio vascular revertían el efecto de las LDL oxidadas sobre la expresión del ARNm de la NOSe<sup>53,54</sup>, lo que contribuiría a mejorar la función endotelial por un aumento de la disponibilidad de NO.

Recientemente, se ha demostrado que la disminución de las ERO por acción de las estatinas podría estar mediada también por una activación de los receptores alfa de los activadores del proliferador de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ )<sup>43</sup>. En este estu-

dio, los valores de ARNm y de proteína de los PPAR- $\alpha$  en las células endoteliales y en los hepatocitos aumentaron tras el tratamiento con diversas estatinas en concentraciones fisiológicas. El aumento de la actividad transcripcional de los PPAR- $\alpha$  podría ser debido a la activación de la expresión de varios genes asociados al aclaramiento de los triglicéridos y a la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en el hígado.

En resumen, las estatinas han demostrado un efecto importante sobre el estrés oxidativo, al aumentar la defensa antioxidante y reducir la producción de ERO a través de diversos mecanismos. Este efecto antioxidante de las estatinas podría explicar, al menos en parte, los efectos beneficiosos de estos fármacos sobre el desarrollo y las complicaciones de la enfermedad aterotrombótica.

## Bibliografía

- Li JM and AM. Shah. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287: R1014-R30.
- Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension.* 2003; 42:1075-81.
- Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Macri G, et al. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress. *Arch Biochem Biophys.* 2003;420:255-61.
- Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol.* 1998;56:359-84.
- Andrade FH. Reactive oxygen species and skeletal muscle function. Ed. Z Radak Human Kinetics; 2000. p. 117-48.
- Seno T, Inoue N, Gao D, Okuda M, Sumi Y, Matsui K, et al. Involvement of NADH/NADPH oxidase in human platelet ROS production. *Thromb Res.* 2001;103:399-409.
- Meier B, Cross AR, Hancock JT, Kaup FJ, Jones OT. Identification of a superoxide-generating NADPH oxidase system in human fibroblasts. *Biochem J.* 1991;275:241-5.
- Jones SA, O'Donnell VB, Wood JD, Broughton JP, Hughes EJ, Jones OT. Expression of phagocyte NADPH oxidase components in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1996; 271:H1626-H34.
- Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494-501.
- Cediel E, Sanz-Rosa D, Oubina MP, De las Heras N, González Pacheco FR, Vegazo O, et al. Effect of AT1 receptor blockade on hepatic redox status in SHR: possible relevance for endothelial function? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:R674-R81.
- Sanz-Rosa D, Oubiña MP, Cediel E, De las Heras N, Aragoncillo P, Balfagón G, et al. Eplerenone reduces oxidative stress and enhances eNOS in SHR: vascular function and structural consequences. *Antioxidants and Redox Signaling.* 2005. En prensa.
- Dusi S, Donini M, Lissandrini D, Mazzi P, Bianca VD, Rossi F. Mechanisms of expression of NADPH oxidase components in human cultured monocytes: role of cytokines and transcriptional regulators involved. *Eur J Immunol.* 2001;31:929-38.
- Pagano PJ, Chanock SJ, Siwik DA, Colucci WS, Clark JK. Angiotensin II induces p67phox mRNA expression and NADPH oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblasts. *Hypertension.* 1998;32:331-7.
- Cosentino F, Eto M, De Paolis P, Van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation.* 2003;107:1017-23.
- Ji LL, Hollander J. Antioxidant defense: effects of aging and exercise. Ed. Z Radak Human Kinetics; 2000. p. 117-48.
- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature (Lond).* 2000;407:233-41.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest.* 1993;91:2546-51.
- Guzik TJ, Kapelak B, Guzik B, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide generation in human coronary arteries from patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002;4 Suppl:297.
- Weber R, Stroes E, Rabelink TJ. Nitric oxide and Hypercholesterolemia: a matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl:51-60.
- Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkor M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 1999;99: 2027-33.
- Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;93:1107-13.
- Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;97:363-8.
- White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:1044-8.
- Van Tits L, De Graaf J, Hak-Lemmers H, Bredie S, Demacker P, Holvoet P, et al. Increase levels of low-density lipoprotein oxidation in patients with familiar hypercholesterolemia and in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Lab Invest.* 2003;83:13-21.
- Hsu RM, Devaraj S, Jialal I. Autoantibodies to oxidized low density lipoprotein in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2002;317:145-50.
- Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, Verhamme P, Newman AB, Rubin SE, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly. Findings from the health, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1444-8.
- Yla Erütala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest.* 1989;84:1086-95.
- Salonen JT, Yla Erütala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992;339:883-7.
- Negre Salvayre A, Pieraggi MT, Mabile L, Salvayre R. Protective effect of 17 beta-estradiol against the cytotoxicity of minimally oxidized LDL to cultured bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis.* 1993;99:207-17.
- Petit L, Lesnik P, Dachet C, Moreau M, Chapman MJ. Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19: 309-15.
- Dichtl W, Stiko A, Eriksson P, Goncalves I, Calara F, Banfi C, et al. Oxidized LDL and lysophosphatidylcholine stimulate plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:3025-32.
- Orbe J, Montes R, Paramo JA. The role of PAI-1 in thrombotic events. *Med Clin (Barc).* 1999;113:63-9.
- Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1995;270:319-24.
- Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med.* 2000;109:315-23.
- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Int Med.* 2000;247:349-58.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1712-9.

38. Rueckschloss U, Galle J, Holtz J, Zerkowski HR, Morawietz H. Induction of NAD(P)H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: antioxidative potential of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy. *Circulation*. 2001;104:1767-72.
39. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37:1450-7.
40. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:300-5.
41. Delbosc S, Morena M, Djouad F, Ledoucen C, Descomps B, Cristol JP. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40:611-7.
42. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1988;319:24-33.
43. Inoue I, Goto S, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect. Reduction of mRNA levels for interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in primary endothelial cells. *Life Sci*. 2000;67:863-76.
44. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:300-5.
45. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol*. 2001;59:646-54.
46. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation*. 2003;108:1567-74.
47. Jeon SM, Bok SH, Jang MK, Lee MK, Nam KT, Park YB, et al. Antioxidative activity of naringin and lovastatin in high cholesterol-fed rabbits. *Life Sci*. 2001;69:2855-66.
48. Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, Zhong BH, Ou HJ. Effects of simvastatin on activities of endogenous antioxidant enzymes and angiotensin-converting enzyme in rat myocardium with pressure-overload cardiac hypertrophy. *Acta Pharmacol Sin*. 2002;23:124-8.
49. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:719-31.
50. Kurowska EM. Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2002;8:155-66.
51. Stokes KY, Cooper D, Taylor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:1026-36.
52. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Bohm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res*. 2002;942:23-30.
53. Laufs U, La Fata VL, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998; 97:1129-35.
54. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998; 101:2711-9.